



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Individualisierte Radiotherapie des Pleuramesothelioms

Roesch, J ; Guckenberger, M ; Riesterer, O

Abstract: Das maligne Pleuramesotheliom zeigt immer noch eine steigende Inzidenz aufgrund der langen Latenzzeit nach kausaler Asbestexposition. Das Malignom hat nach wie vor eine sehr schlechte Prognose. Der folgende Artikel fasst die Indikationen und Möglichkeiten der Radiotherapie, basierend auf aktuellen Studien, zusammen. Malignant pleural mesothelioma is a rare disease with a poor prognosis. Trimodal therapy including extrapleural pneumonectomy has long been considered to be the most promising treatment concept. Based on the results of recent clinical studies the treatment strategy is now shifting towards less radical surgical procedures like pleurectomy/decortication and less extensive radiotherapy. Based on its capability to improve local control and its recent technical achievements radiotherapy is a valuable non-invasive treatment option in the primary and especially in the oligo-recurrent and palliative setting.

Other titles: Individualized radiotherapy in malignant pleural mesothelioma

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-117453>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Roesch, J; Guckenberger, M; Riesterer, O (2015). Individualisierte Radiotherapie des Pleuramesothelioms. Schweizer Zeitschrift für Onkologie, (4):24-30.

Individualisierte Radiotherapie des Pleuramesothelioms

Indikationen und heutige Möglichkeiten

Das maligne Pleuramesotheliom zeigt immer noch eine steigende Inzidenz aufgrund der langen Latenzzeit nach kausaler Asbestexposition. Das Malignom hat nach wie vor eine sehr schlechte Prognose. Der folgende Artikel fasst die Indikationen und Möglichkeiten der Radiotherapie, basierend auf aktuellen Studien, zusammen.

JOHANNES ROESCH, MATTHIAS GUCKENBERGER, OLIVER RIESTERER

SZO 2015; 4: 24–30.



Johannes Roesch



Matthias Guckenberger



Oliver Riesterer

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist mit einem mittleren Erkrankungsalter von 73 Jahren eine Erkrankung des älteren Mannes. Die Anzahl an Neuerkrankungen stieg in den letzten Jahren stetig an und wird vom deutschen Robert-Koch-Institut aktuell mit 2,5 pro 100 000 Einwohner und Jahr beziffert. Wichtig für das Verständnis der Epidemiologie sind der kausale Zusammenhang mit Asbestexposition und die lange Latenzzeit von 30 bis 50 Jahren bis zum Entstehen der Erkrankung. Das erklärt die noch immer steigende Inzidenz, welche innerhalb der nächsten Jahre ein Plateau erreichen wird, trotz eines mittlerweile seit Jahrzehnten bestehenden Asbestproduktions- und -verarbeitungsverbots – in der Schweiz seit 1990 (1). Mit 5-Jahres-Überlebensraten von maximal 15% und mittleren Überlebenszeiten von 7 bis 12 Monaten in populationsbasierten Studien hat das MPM nach wie vor eine sehr schlechte Prognose.

Pfeiler der Behandlung

Der Hauptpfeiler der Behandlung ist die Chirurgie mit dem Ziel einer makroskopisch kompletten Entfernung des Tumors. Basierend auf vielversprechenden Ergebnissen von Phase-II-Studien galt lange Zeit die trimodale Behandlung, bestehend aus platinhaltiger

Induktionschemotherapie, extrapleurale Pneumonektomie (EPP) und postoperativer Radiotherapie (RT) des Hemithorax, als Erfolg versprechend. In den letzten Jahren wurde jedoch anstelle der EPP in der klinischen Routine zunehmend die weniger invasive Pleurektomie/Dekortikation (P/D) angewendet. Dieser Wechsel wurde ausgelöst durch Studien, welche keinen Überlebensvorteil durch eine EPP im Vergleich zur P/D (2) oder zu sonstiger onkologischer Behandlung (3) zeigten, und zwar bei gleichzeitig erhöhter Morbidität und Mortalität durch eine EPP. Die RT ist beim kurativen Therapieansatz zusammen mit der EPP zuletzt in den Hintergrund getreten. Des Weiteren zeigen die kürzlich präsentierten Ergebnisse der randomisierten SAKK-Studie 1704 keinen Überlebensvorteil durch eine postoperative RT des Hemithorax nach Chemotherapie und EPP (4). Neue Studien untersuchen nun die Durchführbarkeit und den Stellenwert einer postoperativen RT des pleuralen Tumorbetts nach P/D sowie den präoperativen Therapieansatz. In der klinischen Routine wird die RT nach wie vor innerhalb individualisierter Therapieentscheide im Rahmen der trimodalen Therapie, bei Oligoprogression sowie zur Symptomlinderung in palliativer Intention angewendet.

Extrapleurale Pneumonektomie und postoperative Radiotherapie

Das Ziel einer postoperativen RT nach EPP ist die Sterilisation mikroskopischer Tumorreste innerhalb der Thoraxhöhle und im Mediastinum zur Verhinderung eines lokoregionären Tumorrezidivs. 4 Phase-II-Studien sowie 2 randomisierte Studien haben dieses Therapiekonzept untersucht (3–8) (Tabelle 1). Die multizentrischen, einarmigen Studien SAKK 17/00, EORTC 08031 sowie je eine US-amerikanische und italienische Studie untersuchten die trimodale Behandlung, bestehend aus Induktionschemotherapie

ABSTRACT

Individualized radiotherapy in malignant pleural mesothelioma

Malignant pleural mesothelioma is a rare disease with a poor prognosis. Trimodal therapy including extrapleural pneumonectomy has long been considered to be the most promising treatment concept. Based on the results of recent clinical studies the treatment strategy is now shifting towards less radical surgical procedures like pleurectomy/decortication and less extensive radiotherapy. Based on its capability to improve local control and its recent technical achievements radiotherapy is a valuable non-invasive treatment option in the primary and especially in the oligo-recurrent and palliative setting.

Keywords: Malignant pleural mesothelioma, radiotherapy, trimodal therapy.

Tabelle 1:

Prospektive und relevante retrospektive Studien zur Kombination von EPP und RT

Autor	Jahr	Fallzahl Gesamt/ EPP/EPP + RT	Perioperative Mortalität	RT-Dosis/ Anzahl Sitzungen	Lokoregionäres Rezidiv nach EPP/EPP + RT	Gesamt- überleben kompl. EPP/RT (Monate)	Hochgradige RT-Toxizität pulmonal/ gesamt
Rusch (10)	2001	88/62/54	7,9%	54 Gy	-/13%	17	2%/43%
Weder (7)	2007	61/45/36	2,2%	60 Gy/30 (3D-CRT)	-/-	19,8	0/0
Krug (6)	2009	77/54/44	7%	54 Gy/30 (3D-CRT)	20%/-	16,8	2%/11%
Van Schil (5)	2010	58/42/38	6,5%	54 Gy/30 (3D-CRT/IMRT)	-/-	18,4	3%/26%
Treasure (3)	2011	50/19/8	15,8%	45 Gy/25 (3D-CRT)	-/-	14,4	25%/50%
Federico (8)	2013	54/45/32	4,4%	54 Gy/30	-/-	15,5	-/13%
Retrospektiv							
Rice (11)	2007	100/100/63	8%	45-50 Gy + Boost 60 Gy (IMRT)	19%/13%	10,2	5%/24%

Abkürzungen:

EPP: Extrapleurale Pneumonektomie, RT: Radiotherapie, 3D-CRT: 3D-konformale Radiotherapie, IMRT: intensitätsmodulierte Radiotherapie

mit Cisplatin/Pemetrexed, EPP und postoperativer RT bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 0 bis 2 und limitiertem Tumorleiden (max. T3 N1/2 M0) im prospektiven Rahmen. Das mediane Überleben betrug 19,8, 18,4, 16,8 und 15,5 Monate. In allen 4 Studien wurde hauptsächlich eine 3D-konformale RT entweder des gesamten Hemithorax oder nur der inkomplett resezierten Areale beziehungsweise der Hochrisikobereiche mit Dosen von 54 bis 60 Gy durchgeführt.

Von 61 in die SAKK-Studie eingeschlossenen Patienten schlossen 36 (59%) die komplette Behandlung ab. Hochgradige radiogene Nebenwirkungen (\geq Grad 3) traten nicht auf. In der EORTC-Studie konnten 37 von 58 Patienten (64%) die komplette trimodale Therapie abschliessen. Am häufigsten wurden hochgradige gastrointestinale Nebenwirkungen wie Dysphagie (2,6%), Nausea (5,3%) oder Vomitus (2,6%) der RT zugerechnet. Hochgradige Dyspnoe wurde in einem Fall (2,6%) als radiogen interpretiert. In der amerikanischen Studie konnten 40 von 77 Patienten (52%) die komplette Therapie abschliessen. In 2,3% der Fälle wurden hochgradige pulmonale Nebenwirkungen der Strahlentherapie dokumentiert, darunter eine Pneumonitis mit fatalem Ausgang. In der italienischen Studie konnten von 54 Patienten 32 die RT beginnen und 22 Patienten (41%) die komplette trimodale Therapie abschliessen. Die RT wurde mit 13% hochgradiger radiogener Nebenwirkungen vergleichsweise gut toleriert.

In der britischen, randomisierten, multizentrischen MARS-Feasibility-Studie erhielten 50 Patienten, die als fit genug eingeschätzt wurden, um eine trimodale Therapie komplett zu durchlaufen, eine platinhaltige Chemotherapie (3). Anschliessend folgte die Randomisierung zu EPP, gefolgt von postoperativer RT oder keiner EPP. Da 3 von 19 mit EPP behandelte Patienten innerhalb von 3 Monaten starben, betrug die

perioperative Mortalität per Protokoll 15,8%. Das mediane Überleben nach Ende der Chemotherapie betrug 14,4 Monate in der EPP-Gruppe sowie 19,4 Monate in der Kontrollgruppe. Nur 8 von 24 Patienten im Studienarm mit EPP erhielten eine postoperative RT. Akute Grad-3-Nebenwirkungen durch die RT traten bei 3 Patienten auf: Fatigue in 2 Fällen und Schmerzen in 1 Fall. Drittgradige Spätnebenwirkungen waren Strahlenpneumonitis sowie Fatigue in jeweils 2 Fällen. Im Anschluss an die Studie wurde vor allem die chirurgische Qualität der EPP aufgrund der hohen Mortalität intensiv diskutiert. Über den Stellenwert der RT innerhalb der trimodalen Behandlung lässt sich anhand dieser Studie keine Aussage treffen.

Im Vergleich zu früheren Studien wurden in der randomisierten SAKK-1704-Studie auch Patienten mit mediastinalem N2-Lymphknotenbefall sowie Tumoren mit sarkomatoider Differenzierung, beides prognostisch ungünstige Faktoren, eingeschlossen (4). Es handelt sich um die einzige randomisierte Studie, welche den Stellenwert der postoperativen RT innerhalb des trimodalen Konzepts untersuchte. Insgesamt 54 Patienten konnten nach Induktionschemotherapie, bestehend aus Cisplatin/Pemetrexed und EPP mit R0- oder R1-Resektion, randomisiert werden, sodass 27 Patienten eine postoperative RT erhielten. Die RT wurde mit 45 Gy im Bereich des Hemithorax sowie einem Boost der R1- respektive der Hochrisikoregion bis zu einer Gesamtdosis von 55,9 bis 57,6 Gy appliziert. Erste Ergebnisse der SAKK-1704-Studie wurden auf der ASCO-Jahrestagung 2014 präsentiert. Demnach konnte durch die postoperative RT in dieser Studie kein signifikanter Überlebensvorteil erzielt werden (medianes rezidivfreies Überleben 9,4 Monate mit RT versus 7,6 Monate im Kontrollarm).

Tabelle 2:

Studien zur Kombination von P/D und RT

Autor	Jahr	Fallzahl OP + RT	Perioperative Mortalität	Makro- skopische Komplett- resektion	RT-Dosis/ Anzahl Fraktionen	Loko- regionäres Rezidiv	PFS (Monate)	OS (Monate)	Fälle hoch- gradiger RT-Toxizität pulmonal/ gesamt
Bölükbas (17)	2011	35	2,9%	51,4%	21 Gy/3 oder 45 Gy/25 + Boost 50 Gy	36%	15,8	30,0	0/0
Minatel (18)	2014	20	-	-	50 Gy/25	20%	29	33	10%/30%
Lucchi (16)	2007	49	0%	-	30 Gy	90%	-	26	-/-
Retrospektiv									
Rosenzweig (12)	2012	20	-	-	50,4 Gy/28	-	-	18	19%/25%
Lang- Lazdunski(15)	2015	102	0%	55,9%	21 Gy/3	90%	19,6	32	-/-
Chance (14)	2015	24	-	-	45 Gy/25 + Boost 60 Gy	42%	16,4	28,4	8%/16%

Abkürzungen: OP: Operation, RT: Radiotherapie; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben

Präoperative Radiotherapie vor extrapleuraler Pneumonektomie

Zur präoperativen RT innerhalb eines trimodalen Therapiekonzeptes gibt es nur eine prospektive Studie. Insgesamt 25 Patienten wurden mit einem Kurzschema (5 x 5 Gy im Bereich des Hemithorax sowie integriertem Boost mit 5 x 6 Gy im Bereich des Primärtumors und der Thorakoskopiekanäle) eine Woche vor EPP in der SMART-Machbarkeitsstudie behandelt (9). Die Ergebnisse dieser Studie waren vielversprechend. Es trat keine perioperative Mortalität auf. Das 3-Jahres-Gesamt- und das progressionsfreie Überleben betrugen 88% respektive 65% für den epitheloiden Subtyp im Vergleich zu einem 3-Jahres-Überleben von nur 33% der Patienten mit einer biphasischen Histologie.

Pleurektomie/Dekortikation (P/D) und postoperative Radiotherapie

Bei inkompletter Resektion nach P/D und kurativem Ansatz sollte in der klinischen Routine auch heute eine limitierte postoperative RT evaluiert werden. Diese kann in der Regel mit guter Verträglichkeit appliziert werden. Eine postoperative RT des gesamten postoperativen pleuralen Tumorbetts nach P/D beinhaltet dagegen, dass die Strahlendosis mantelförmig um die verbleibende Lunge herum und in die Lappenspalten appliziert werden muss, was, im Gegensatz zu der Situation nach EPP oder einer limitierten RT, zu erhöhter Lungentoxizität führen könnte. Erste Studienergebnisse zeigen jedoch auch für diese Situation eine durchaus akzeptable Lungentoxizität (Tabelle 2).

2 retrospektive Studien aus New York und Houston haben die komplette Tumorbettbestrahlung nach P/D durchgeführt: Die erste Studie untersuchte 36

multimodal behandelte Patienten mit MPMP, davon wurden 20 pleurektomiert und nachbestrahlt und 16 ohne vorherige Operation definitiv bestrahlt (12). Für die RT wurde ein risikoadaptiertes Vorgehen gewählt. Vorgesehen waren maximal 50,4 Gy in Fraktionen von 1,8 Gy, wobei die mittlere Lungendosis auf der bestrahlten Seite 20 bis 21 Gy nicht übersteigen sollte. Verglichen mit alleiniger Bestrahlung hatten Patienten nach P/D und RT ein längeres medianes Überleben (26 vs. 17 Monate) sowie ein geringeres Lokalrezidiv- (48% vs. 63%) und Fernmetastasierungsrisiko (10% vs. 31%) nach einem Jahr. Von den insgesamt 36 bestrahlten Patienten entwickelten 20% (n = 7) eine Pneumonitis, welche in 6 Fällen mit Steroiden erfolgreich behandelt werden konnte. Eine Patientin verstarb möglicherweise an der Pneumonitis. Dieselbe Arbeitsgruppe wertete 67 trimodal mit Chemotherapie, P/D und RT behandelte Patienten aus ihrer prospektiven Datenbank bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven aus (13). In 64% der Fälle trat trotz postoperativer RT ein Rezidiv innerhalb und in 19% der Fälle am Rand des Bestrahlungsfeldes auf. Die Autoren planten deshalb eine Phase-II-Studie mit erhöhter Bestrahlungsdosis bis 60 Gy im Bereich von Resttumor- respektive Hochrisikorealen.

Die Gruppe aus Houston stellte 24 Patienten mit postoperativer intensitätsmodulierter RT (IMRT) nach P/D einer Gruppe von 24 vergleichbaren Fällen nach EPP und IMRT gegenüber (14). Die Dosis betrug 45 Gy im Bereich des Tumorbetts mit einem optionalen Boost bis 60 Gy. Nur 2 Patienten hatten eine G3-Pneumonitis. Den grössten Effekt auf die pulmonale Funktionalität hatte die Operation (medianes FEV₁ = 67% gegenüber 83% initial), gefolgt von der RT (FEV₁ = 58% nach RT). Patienten in der P/D-IMRT-Gruppe hatten ein längeres medianes Gesamt- (28,4

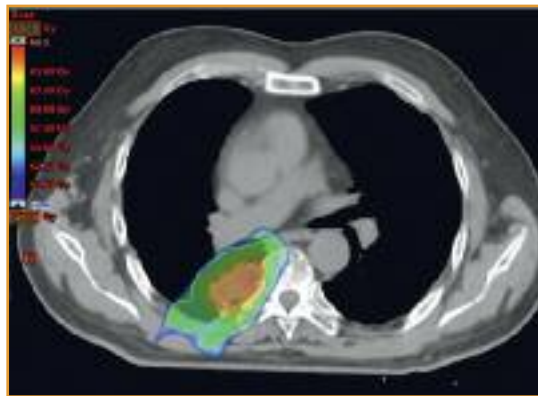


Abbildung 1: Kurativ intendierte Rezidivbestrahlung (66 Gy in Fraktionen von 2 Gy). Der Patient ist 3 Jahre nach RT tumorfrei.

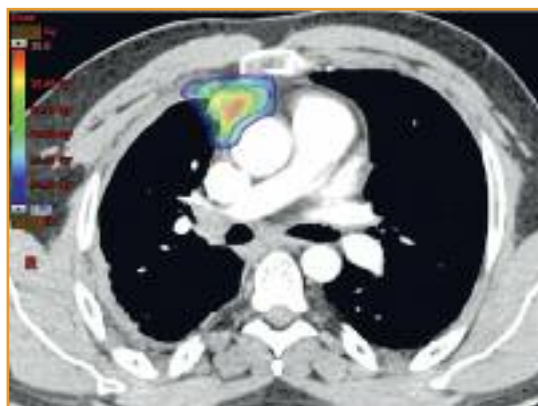


Abbildung 2: Stereotaktische Rezidivbestrahlung in 5 Sitzungen.

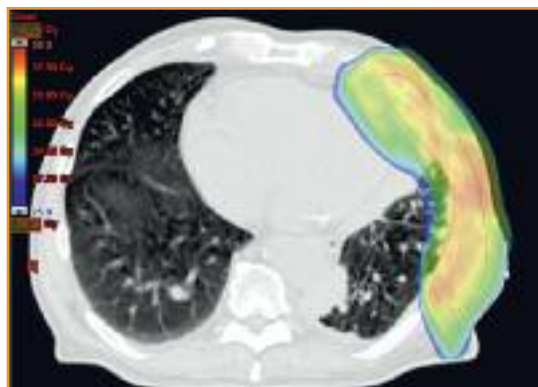


Abbildung 3: Palliative Radiotherapie der Thoraxwand.

vs. 14,2 Monate) sowie progressionsfreies Überleben (16,4 vs. 8,2 Monate) im Vergleich zur EPP-IMRT-Gruppe.

Die Auswertung von 35 prospektiv erfassten Patienten nach P/D, adjuvanter Chemo- und Radiotherapie zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 30 Monaten (17). Die RT der chirurgischen Zugangswege sowie von Resttumoranteilen mit Dosen zwischen 21 Gy in 3 Tagen bis zu 50 Gy in 6 Wochen wurde ohne schwerwiegende Nebenwirkungen toleriert. Inkomplette Resektion mit makroskopischem Rest-

tumor (R2), nicht epitheloide Histologie sowie nodaler Befall waren mit signifikant schlechterer Überlebensprognose verknüpft.

Mehrere Phase-I-Studien untersuchten neue innovative multimodale Therapieansätze unter Einschluss von P/D und RT. Eine britische Arbeitsgruppe berichtete über ihre Erfahrungen mit einer trimodalen Therapie in Kombination mit einer intrakavitären Hyperthermie-Povidon-Jod-Behandlung (15). Trotz einer Lokalrezidivrate von fast 90% konnte ein medianes Gesamtüberleben von 32 Monaten gezeigt werden. Auch eine italienische Phase-II-Studie mit 49 Patienten kam zu vielversprechenden Ergebnissen mit einer Kombination aus Interleukin-2-Therapie, P/D, intrapleuraler Doxorubicingabe, adjuvanter RT (Dosis) und systemischer Chemotherapie mit Cisplatin/Gemcitabine (16). Das Zielvolumen, bestehend aus chirurgischem Tumorbett und residuellen Tumoranteilen, wurde mit 30 Gy bestrahlt. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde eine nur milde Strahlenpneumonitis als unerwünschte Reaktion beschrieben (Tabelle 2).

Radiotherapie von chirurgischen Zugangswegen

Die prophylaktische RT zur Prävention schmerzhafter Implantationsmetastasen nach chirurgischen Interventionen wird aktuell diskutiert. In einer randomisierten Studie Mitte der Neunzigerjahre mit 40 Patienten traten keine Implantationsmetastasen nach einer prophylaktischen Radiotherapie mit 3 x 7 Gy auf, jedoch in 40% der Fälle in der nicht radiotherapierten Kontrollgruppe (19). Hingegen konnten 2 jüngere kleinere Studien mit 58 und 61 Patienten keinen signifikanten Vorteil der postinterventionellen RT zeigen (20, 21).

Daher wurde der Stellenwert der RT von chirurgischen Zugangswegen in einer gross angelegten britischen Multizenterstudie mit 203 Patienten untersucht, deren Ergebnisse aktuell noch ausstehen (22).

Palliative Radiotherapie

Schmerzen sind ein häufiges Symptom des MPM aufgrund tumorbedingter Thoraxwandinfiltration. Der schmerzlindernde Effekt der RT beim MPM wurde in mehreren Studien belegt (23). Bereits Anfang der Neunzigerjahre konnte eine prospektive Phase-II-Studie ein Ansprechen der Schmerzen in 13 von 19 Fällen auf eine 3D-konformale RT des betroffenen Hemithorax mit 30 Gy in 10 Sitzungen mit gutem Nebenwirkungsprofil (Nausea 5,2%) zeigen (24). Leider dauerte der schmerzlindernde Effekt nur wenige Wochen an, was auf die Notwendigkeit einer erhöhten Strahlendosis hinweist. Eine RT der schmerzhaften Läsionen im Thorax mit 20 Gy in 5 Sitzungen zeigte bei der Analyse von 40 Patienten im prospektiven Rahmen ein Ansprechen in 35% der Fälle, 5 Wochen

nach der RT (25). Schmerzen wurden anhand des «brief pain inventory» objektiviert, und eine Verbesserung von > 30% wurde als klinisch relevant angesehen. In 12,5% der Fälle konnte eine komplette Schmerzremission beobachtet werden. 5 der 40 Patienten erhielten jedoch keine oder nur einen Teil der geplanten Therapie, sodass die tatsächliche Ansprechrate höher liegt. Basierend auf diesen Daten werden in der klinischen Routine heute meist höhere palliative Dosen verabreicht mit erfahrungsgemäss meist gutem und abhängig von der gewählten Dosis auch lang anhaltendem Ansprechen.

Einsatz moderner Bestrahlungstechniken

Die meisten Studien zur RT beim MPM wurden mit alter 3D-konformaler Bestrahlungstechnik unter Verwendung einer begrenzten Anzahl von Bestrahlungsfeldern durchgeführt. Die Bestrahlungstechnik hat in den letzten Jahren jedoch enorme Fortschritte gemacht. Mit IMRT kann besonders im Fall des MPM oft eine bessere Schonung von Herz, kontralateraler Lunge, Speiseröhre und Organen im Oberbauch erreicht werden. In einer Matched-Pair-Analyse von Patienten, die entweder mit 3D-konformaler RT oder IMRT nach EPP behandelt wurden, resultierte die IMRT in einem selteneren und späteren Auftreten lokaler Rezidive (Lokalrezidiv in 60% der Fälle nach median 10,9 Monaten nach 3D-konformaler RT gegenüber 28,6% nach median 16,2 Monaten nach IMRT) (26). Die extrakranielle stereotaktische RT bündelt technische Errungenschaften in der Bildführung, der Bestrahlungsplanung und der Präzision moderner Bestrahlungsgeräte. Mit dieser Technik können hohe Dosen in wenigen Sitzungen präzise und schonend appliziert werden. Zunehmend werden Patienten mit längerem progressionsfreiem Überleben und umschriebener Oligoprogression, einer begrenzten Anzahl von Metastasen oder Rezidiven auch mittels stereotaktischer Technik behandelt (Abbildungen 1 bis 3). ▲

PD Dr. med. Oliver Riesterer

(Korrespondenzadresse)

E-Mail: oliver.riesterer@usz.ch

und

Dr. med. Johannes Roesch

und

Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger

Klinik für Radio-Onkologie

UniversitätsSpital Zürich

8091 Zürich

Quellen:

1. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, Levi F, Decarli A, Negri E.: The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004; 90(5): 1022–1024.
2. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, et al.: Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(3): 620–6.e3.
3. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al.: Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 763–772.
4. Stahel R, Riesterer O, Alexandros X, Opitz I, Beyerler M, Ochsenbein A.: Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy: Final results of the randomized multicenter phase II trial SAKK 17/04. 29. September 2014; Abstract LBA37_PR.
5. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, et al.: Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36(6): 1362–1369.
6. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, et al.: Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 3007–3013.
7. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P et al.: Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol (Off J Eur Soc Med Oncol)* Juli 2007; 18(7): 1196–1202.
8. Federico R, Adolfo F, Giuseppe M, Lorenzo S, et al.: Phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by surgery

Merkmale

- ▲ **Die Therapie des malignen Pleuramesothelioms** sollte interdisziplinär (Radioonkologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Palliativmedizin) an spezialisierten Zentren erfolgen.
- ▲ **Aufgrund der Ergebnisse der randomisierten Studie SAKK 1704** kann die postoperative Bestrahlung des Hemithorax nach extrapleuraler Pneumonektomie nicht routinemässig empfohlen werden.
- ▲ **Bei incompletter Resektion** nach Pleurektomie/Dekortikation oder extrapleuraler Pneumonektomie sollte eine volumenmässig limitierte, lokale postoperative Radiotherapie nach wie vor evaluiert werden.
- ▲ **Die präoperative Radiotherapie** hat in frühen Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt, ist aber noch kein etabliertes Verfahren, insbesondere wenn eine Pleurektomie/Dekortikation geplant ist.
- ▲ **Die Radiotherapie** ist effizient bei lokalen Beschwerden zur Symptomlinderung.
- ▲ **Hochkonformale Bestrahlungstechniken** erlauben speziell beim malignen Pleuramesotheliom mit oft komplexer Anatomie eine effiziente und schonende Radiotherapie. Bei lokal begrenzter Oligoprogression oder Oligometastasen kommt auch die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie zum Einsatz.

and radiation in the treatment of pleural mesothelioma. *BMC Cancer* 2013; 13: 22.

9. Cho BCJ, Feld R, Leighl N, Opitz I, et al.: A feasibility study evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: the «SMART» approach for resectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol (Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer)* 2014; 9(3): 397–402.

10. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, et al.: A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(4): 788–795.

11. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al.: Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(5): 1685–1692; discussion 1692–1693.

12. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, Krug LM, et al.: Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15. Juli 2012; 83(4): 1278–83.

13. Rimner A, Spratt DE, Zauderer MG, Rosenzweig KE, Wu AJ, Foster A, et al.: Failure Patterns After Hemithoracic Pleural Intensity Modulated Radiation Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Int J Radiat Oncol* 2014; 90(2): 394–401.

14. Chance WW, Rice DC, Allen PK, Tsao AS, et al.: Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(1): 149–156.

15. Lang-Lazdunski L, Bille A, Papa S, et al.: Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine, prophylactic radiotherapy, and systemic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149(2): 558–566.

16. Lucchi M, Chella A, Melfi F, Dini P, et al.: Four-modality therapy in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2007; 2(3): 237–242.

17. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, et al.: Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer Amst Neth* 2011; 71(1): 75–81.

18. Minatel E, Trovo M, Polesel J, Baresic T, et al.: Radical pleurectomy/decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow-up. *Lung Cancer* 2014; 83(1): 78–82.

19. Boutin C, Rey F, Viallat JR.: Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108(3): 754–758.

20. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, et al.: A randomized trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004; 91(1): 9–10.

21. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J.: A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84(1): 18–22.

22. Clive AO, Wilson P, Taylor H, et al.: Protocol for the surgical and large bore procedures in malignant pleural mesothelioma and radiotherapy trial (SMART Trial): an RCT evaluating whether prophylactic radiotherapy reduces the incidence of procedure tract metastases. *BMJ Open [Internet]* 2015 [zitiert 21. August 2015]; 5(1). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289725/>

23. Macleod N, Price A, O'Rourke N, Fallon M, Laird B.: Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer Amst Neth* 2014; 83(2): 133–138.

24. Bissett D, Macbeth FR, Cram I.: The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol* 1991; 3(6): 315–317.

25. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al.: Is Radiotherapy Useful for Treating Pain in Mesothelioma?: A Phase II Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2015; 10(6): 944–950.

26. Kraysenbuehl J, Dimmerling P, Ciernik IF, Riesterer O.: Clinical outcome of postoperative highly conformal versus 3D conformal radiotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Radiat Oncol Lond Engl* 2014; 9: 32.